

Кухтина Н.В., Кондюрина Е.Г.

Эпидемиологические особенности пневмококковой инфекции нижних дыхательных путей у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы и обструктивным бронхитом

ГОУ ВПО "Новосибирский государственный медицинский университет", г. Новосибирск

Kondiurina E.G., Kuhtinova N.V.

Epidemiological features of pneumococcal lower respiratory tract infection in preschool children with different wheezy phenotypes

Резюме

Дети раннего возраста, страдающие бронхиальной астмой, представляют собой особую группу пациентов, в которой любое антигенное вмешательство должно быть обоснованным и безопасным. С целью определения целевой группы для вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в ходе проспективного обсервационного наблюдения проведено микробиологическое, серологическое обследование 137 детей с обострением бронхиальной астмы и обструктивным бронхитом в возрасте от 1 до 7 лет. *S. pneumoniae* выявлен у 62% (n=85) пациентов. Из них в основной группе - 53% (n=57) и 97% (n=28) – в группе сравнения (p=0,03). У детей с астмой отмечено значимое снижение концентрации субкласса 3 IgG $0,3 \pm 0,01$ г/л (в сравнении $0,61 \pm 0,01$ г/л, p<0,001) и снижение уровня субкласса 4 IgG у детей с обструктивным бронхитом $0,1 \pm 0,1$ г/л (в сравнении $1,91 \pm 0,1$ г/л, p<0,001). Заключение: дети раннего возраста, как с бронхиальной астмой, так и бронхитом представляются целевой группой для активной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, дети, вакцинопрофилактика

Summary

Preschool children suffering from bronchial asthma, are a special group of patients, in which any antigenic interference should be reasonable and safe. In order to determine the target group for pneumococcal vaccination in a prospective, observational surveillance conducted microbiological, serological testing for 137 children with exacerbation of asthma and obstructive bronchitis in age from 1 to 7 years. *S. pneumoniae* was detected in 62% (n = 85) patients. Of these, the main group - 53% (n = 57) and 97% (n = 28) - in the comparison group (p = 0.03). In children with asthma was a significant decrease in the concentration of subclass IgG3 $0,3 \pm 0,01$ g/l (compared to $0,61 \pm 0,01$ g/l, p<0,001) and decreased IgG subclass 4 for children with obstructive bronchitis $0,1 \pm 0,1$ g/l (compared to $1,91 \pm 0,1$ g/l, p<0,001). Conclusion: preschool children with both asthma and obstructive bronchitis represented the target group for active immunization pneumococcal infection.

Key words: pneumococcal infection, preschool children, immunization

Введение

Хроническое носительство в носоглотке *Streptococcus pneumoniae* является причиной 14,5 миллионов тяжелых заболеваний и 826 тысяч смертей среди детей от 1 до 59 месяцев жизни ежегодно [1,2,3]. Данные о распространенности пневмококковых инфекций, а также носительства среди населения разных возрастных групп значительно варьируют в странах мира: от 10 до 1000 на 100000 [4].

Пневмококковые инфекции развиваются при аспирации возбудителя в нижние дыхательные пути при носительстве, приводя к возникновению бронхита и/или пневмонии, а также при проникновении пневмококка в синусы или среднее ухо.

При нарушении барьерной функции слизистых развиваются наиболее тяжелые – инвазивные – пневмококковые инфекции, когда пневмококк попадает в исходно стерильные жидкости и ткани организма, приводя к бактериемии, менингиту, плевриту, эмпиеме или другим осложнениям пневмонии, сепсису. Профилактика именно этой группы потенциально фатальных заболеваний является основной целью активной иммунизации. В то же время роль *S. pneumoniae* в этиологии синдрома острой и рецидивирующей бронхиальной обструкции, составляющие проблемную группу в практике педиатра, изучена недостаточно.

Цель исследования – изучение возрастных особенностей пневмококковой инфекции нижних дыхательных

Таблица 1. Возрастная структура пациентов с ИНДП, развившейся на фоне синдрома острой и/или рецидивирующей бронхиальной обструкции (n=125)

Возраст (лет)	1-3		4-7		8-11		12-15	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Количество пациентов	36	29	52	42	24	20	12	9

Таблица 2. Общая характеристика детей 1-15 лет с сопутствующей инфекцией нижних дыхательных путей в зависимости от нозологической формы бронхиальной обструкции (n=125)

Группа	n	Возраст в годах (M±m)	Пол (м/ж)	Вес, кг (M±m)	Рост, см (M±m)
A	69	12,8±5,2	38/31	26,7±14,5	139,8±21,2
B	27	9,7±3,3	18/9	36,7±14,5	135,6±16,4
C	29	3,8±2,2	19/10	26,7±12	119,8±21,2

путей (ИНДП), развившейся на фоне атопической и неа-топической астмы, а также обструктивного бронхита, у детей различных возрастных групп.

Материалы и методы:

В исследование включены 125 детей в возрасте 1-15 лет с подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии и документированным диагнозом атопической бронхиальной астмы (группа А), неатопической астмы (группа В) и обструктивного бронхита (группа С).

Образцы мазков из зева исследованы на микрофлору и чувствительность к антибиотикам согласно общепринятой методике. Определение специфических антител к серотипу 23 *Streptococcus pneumoniae* в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (Eurobio, Behring Switzerland).

Проведено распределение пациентов на возрастные подгруппы: дети раннего возраста, дошкольники, младшие и старшие школьники. Характеристика пациентов представлена в таблице 1 и 2.

Результаты и обсуждение

Наше исследование подтвердило этиологическую роль *S. pneumoniae* в 68% ИНДП (85 детей). При анализе возрастных особенностей выявлено, что у детей дошкольного возраста пневмококк выделяется достоверно чаще, чем у школьников – 81% (n=77) и 39% (n=14); p=0,03. Пневмококковая инфекция в этиологии ИНДП оказалась наиболее значимой в возрастной группе 1-3 года – пневмококковая этиология подтверждена в 94% случаев (рис. 1). Построение шкалы логистической

регрессии подтвердило, что фактором риска ИНДП пневмококковой этиологии, помимо возраста, является мужской пол 68/88 (72%) OR 1.63 (95% CI, 1.02-1.96); p=0,04.

Важно отметить, что в подгруппе пациентов 1-3 лет выявлено достоверное снижение титров антипневмококковых антител по сравнению со старшими школьниками: 10132 и 26158, соответственно, p=0,008 (рис. 2).

Анализ зависимости частоты выявляемости ИНДП пневмококковой этиологии от исходного заболевания также выявил ряд особенностей. Пневмококки выявлены в оро-фарингеальных мазках детей с БА в 61% случаев, у детей с неатопическим вариантом заболевания – в 85%, при обструктивном бронхите – в 97% мазков.

У ряда обследованных детей с ИНДП выявлены микробные ассоциации:

- 1) Культуры *S. pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* получены у 7 детей (5,6%), преимущественно раннего возраста.
- 2) Культуры *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* одновременно получены в 15% наблюдений, причем 17 из 19 детей с данной характеристикой микробного пейзажа носоглотки страдали бронхиальной астмой.
- 3) Рост пневмококка и *Candida albicans* выявлен у 7 пациентов из групп А и В.
- 4) В единичных случаях пневмококковая инфекция ассоциировалась с *Klebsiella pneumoniae* у 2 детей из группы рецидивирующего бронхита, *Proteus mirabilis* у одного ребенка с атопической астмой.
- 5) Специфические антитела к респираторно-синцициальному вирусу были выявлены у 44 (35%) пациентов дошкольного возраста с ИНДП пневмококковой этиологии.

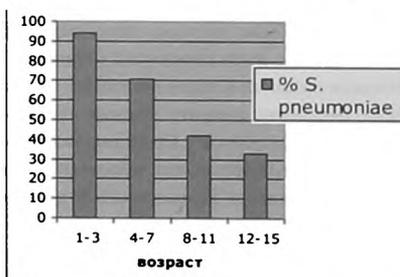


Рис. 1. Возрастные особенности частоты ИНДП пневмококковой этиологии у детей в возрасте 1-15 лет (n=125)

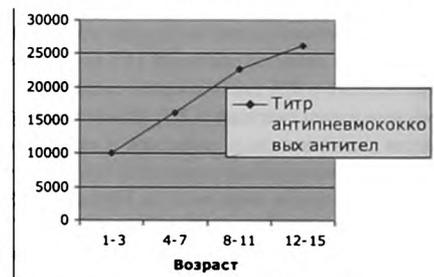


Рис. 2. Титры антипневмококковых антител при ИНДП у детей разных возрастных подгрупп

Таблица 3. Результаты микробиологического обследования детей с ИНДП различных возрастных групп

Группа	Численность	Обнаружение <i>S. pneumoniae</i> в мазке	
		n	%
A	69	33	48
B	27	24	85
C	29	28*	97*
Всего	125	85	68

* $pA-C=0,005$

Таблица 4. Результаты повторного микробиологического обследования 125 детей в возрасте 1-15 лет, находящихся в ремиссии основного заболевания

Группа	Численность	Результат посева							
		<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>C. albicans</i>	
		n	%	n	%	n	%	n	%
A	69	4	5,8	2	3	-	-	1	1,4
B	27	9	33	2	8	1	3,7	-	-
C	29	26	88	-	-	-	-	-	-
Всего	125	39	31	4	3	1	0,8	1	0,8

Пневмококковая этиология ИНДП подтверждена методом ПЦР в режиме реального времени в сочетании с детекцией антигена в 4% случаев.

Всем участникам в ходе проспективного наблюдения проведено повторное микробиологическое обследование с интервалом в 10 месяцев, результаты которого представлены в таблице 4. Поскольку на момент этого исследования основное заболевание находилось в стадии стойкой ремиссии, его итоги отличались от исходных параметров. В целом, положительные результаты получены у 31% пациентов, чаще всего у пациентов с рецидивирующим бронхитом – 88%, что еще раз доказывает значение пневмококкового носительства в этиологии данного заболевания.

Повторный высев ассоциации микроорганизма *S. pneumoniae* отмечен в проспективном исследовании только среди двух детей с неатопической астмой (*S. aureus* и *H. influenzae*).

С целью изучения особенностей макро- и микробиологического окружения проведена оценка следующих факторов: место проживания (город, поселок городского типа, деревня), давность постройки дома, интенсивность движения автотранспорта вблизи от места проживания, количество квадратных метров жилой площади на человека. Только один показатель – площадь жилого помещения менее 5 кв.м на че-

ловека – достоверно ассоциируется с ИНДП пневмококковой этиологии (67/125 OR 2.13 (95% CI, 1.14-8.1); $p=0,01$).

При изучении состояния здоровья членов семьи выявлено, что высев *S. pneumoniae* из оро-фарингеального мазка хотя бы один раз в жизни достоверно чаще отмечен в группе детей с неатопической астмой.

Независимым фактором риска ИНДП пневмококковой этиологии у ребенка в любом возрасте является носительство этой же инфекции в носоглотке матери, отмеченное в 38% наблюдений (OR 5.63 (95% CI, 1.29-23.9); $p=0,02$). Общая структура пневмококкового носительства в анамнезе среди близких родственников исследуемой группы детей представлена в таблице 5.

При изучении анамнеза детей различных возрастных групп с ИНДП выявлены следующие особенности. Количество членов семьи в сравниваемых группах практически идеально совпадало, все дети имели или одного брата/сестру или бабушку/дедушку. Следует отметить, что согласно литературным данным, а также нашим наблюдениям, именно наличие младшего брата или сестры (или другого совместно проживающего в квартире ребенка) младше 5 лет является фактором риска пневмококковой инфекции у детей (38/50 OR 2.56 (95% CI, 1.13-5.9); $p=0,02$). Таким образом, в нашем исследовании протек-

Таблица 5. Структура пневмококкового носительства в анамнезе среди близких родственников детей с ИНДП пневмококковой этиологии

Пневмококковое носительство	Группа, n (%)					
	A (n=69)		B (n=27)		C (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мать	16	23	18	66,7	13	45
Отец	7	12	15	55,6	2	11
Брат	8	5	2	12	3	14,1
Сестра	6	10	3	11,1	1	11,4
Другие родственники	1	11	2	20	1	14

* $pA-B=0,05$; † $pA-B=0,038$

Таблица 6. Вариант организации дневного ухода у детей с НИДП в зависимости от фонового заболевания респираторного тракта

Вариант дневного ухода	Группа, п (%)			Всего
	А	В	С	
Не посещали ДДУ	9/69 (13%)	2 (7,4%)	10/29 (34%)*	21 (17%)
Посещали ДДУ	60/69 (87%)	25 (92,6%)	19/29(66%)	104 (83%)

* $pA-B=0,05$; $\tau pA-B=0,038$

тивного значения наличия сиблингов в развитии ИНДП не выявлено.

Посещение детского организованного коллектива в дошкольном возрасте рассматривается в настоящее время как фактор дополнительной микробной нагрузки. С одной стороны, частые заболевания, перенесенные в раннем возрасте, оказывают непрерывное тренирующее воздействие на иммунную систему. С другой стороны, они способствуют формированию хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, в том числе за счет повышенного риска инфицирования облигатными внутриклеточными микроорганизмами.

При анализе вариантов организации дневного ухода в разные периоды детства выявлено, что среди пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии, развившейся на фоне астмы, достоверно преобладают дети, которые посещали детские дошкольные учреждения. Пациенты с фоновым обструктивным бронхитом чаще воспитывались в домашних условиях (табл.6).

Изучение роли типичных бактерий как триггеров обострений бронхиальной астмы представляет интерес для рассмотрения программ вторичной профилактики [5]. На сегодняшний день нет однозначных доказательств того, что инфекционные осложнения астмы могут быть вызваны каким-либо конкретным вирусным или бактериальным агентом. *S. pneumoniae* считается наиболее распространенной бактериальной причиной заболеваний нижнего респираторного тракта у детей во всем мире [6]. Частота выявления *S. pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией достигает 94% [7]. Наши результаты полностью согласуются с данным исследованием. Мы идентифицировали *S. pneumoniae* как причину обострения заболевания у 81% пациентов раннего возраста с такими фоновыми заболеваниями респираторного тракта, как астма и рециди-

вирующий бронхит. В этой же группе пациентов выявлено достоверное снижение титров антипневмококковых антител. Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции является наиболее перспективным мероприятием первичной профилактики осложнений со стороны системы органов дыхания в данной группе риска.

В нашем исследовании подтверждена роль астмы, мужского пола, пневмококкового носительства у матери, посещения организованного детского коллектива, наличия братьев или сестер в возрасте до пяти лет, скученности проживания как факторов риска пневмококковых инфекций у детей [8].

Заключение

Таким образом, поскольку генетическая предрасположенность атопической астмы является очевидной, особо важное место в дальнейших исследованиях должно отводиться изучению так называемых триггерных факторов – пусковых моментов развития обострения или инфекционного осложнения, предотвращение которых может стать отправной точкой для построения системы вторичной профилактики астмы. Ранняя активная вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции, в том числе с применением конъюгированных пневмококковых вакцин, позволит предупредить дальнейшее прогрессирование и утяжеление основного заболевания.■

Кухтинова Н. В., ассистент кафедры педиатрии НГМУ, г. Новосибирск; Кондюрина Е. Г., д.м.н., профессор, зав. каф. педиатрии, проректор по ПДО НГМУ, г. Новосибирск; Автор, ответственный за переписку - Кухтинова Наталья Владиславовна, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52. Тел. раб.: (383) 223-67-21, E-mail: natalya_kuhtinov@mail.ru.

Литература:

- O'Brien K.L., Wolfson L.I., Henkle E., et al. Burden of diseases caused by Streptococcus pneumoniae in children: global estimates//Lancet. – 2009. – 374:983-902.
- Sliman K.L., Daniels L., Garediner M. Acquisition of Streptococcus pneumoniae and nonspecific morbidity in infants and their families: a cohort study//Pediatr Infect Dis J/ - 2005. – 24:121-127.
- Syriyane RK., Auranen K.I., Leino T.M., et al. Pneumococcal otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage//Pediatr Infect Dis J/ - 2005. – 24:801-1806.
- Mackenzie GA, Leach AJ, Carapetis JR, et al. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of respiratory bacterial pathogens in children and adults: cross-sectional surveys in a population with high rates of pneumococcal disease// BMC Infect Dis. – 2010. – Oct 23;10:304.
- Смоленов И.В., Машукова Н.Г. Программа первичной профилактики бронхиальной астмы у детей// Consilium Medicum. – 2001. - №3. – С. 1-9.
- Пневмококковая инфекция и ее профилактика: пособие для практических врачей/под ред. С.М. Хаит. – СПб: НИИДИ, 2009. – 48 с.
- Sinaniotis C.A., Sinaniotis A.C. Community-acquired pneumonia in children// Current Opinion in Pulmonary Medicine: May 2005 - Volume 11 - Issue 3 - pp 218-225.
- Pavia M., Bianco A., Nobile C.G., Marinelli P., Angelillo I.F. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis//Pediatrics. 2009; 123(6): e1103-10